

Japan Clinical Oncology Group

ポリシー No. 39

タイトル：高齢者研究

適用範囲：高齢がん患者を対象とする JCOG 試験

高齢者研究

Geriatric research

1. 目的

本ポリシーの目的は、JCOG における高齢がん患者を対象とする臨床研究（以下、高齢者研究）を行う際の指針を示すことである。具体的には、JCOG 研究における、①高齢者研究の対象（高齢者の定義、臨床研究の対象にすべき高齢者集団の考え方）、②高齢者研究のエンドポイントとデザイン、③高齢者機能を評価するための尺度（高齢者機能評価）の使い方、についての指針を明らかにすることである。

なお、専門領域によって高齢がん患者に対する考え方や病態が異なるため、本ポリシーでは疾患特異的な内容には言及せず、専ら、高齢者研究に関する基本的な考え方を示すこととする。

2. 現状及び経緯

2.1. 高齢がん患者の特徴

加齢により、生物学的/生理学的な変化、社会的な問題が生じるため、高齢がん患者は多くの点で非高齢がん患者と異なる。例えば、加齢による DNA 障害などにより高齢者では発がん率が高く高齢者特有のがん種が存在すること、臓器機能が低下していることにより非高齢者と比べて薬物有害反応が生じやすいこと、複数の併存症を有していること、それに伴い常用薬剤数が増え相互作用や薬物有害反応が起こりやすいこと、せん妄、尿失禁などの高齢者特有の症状が生じること、介護者の有無により栄養状態や服薬状況が異なり得ること、就労していない場合は経済状況が悪いこと、などである¹⁾⁻³⁾。

2.2. 高齢者研究の現状

「平成 27 年版高齢社会白書」によれば、65 歳以上の高齢者人口は、昭和 25（1950）年には我が国の総人口の 5%に満たなかったが、昭和 45（1970）年に 7%、平成 6（1994）年に 14%を越え、平成 26（2014）年には 26.1%と過去最高となった⁴⁾。高齢化社会に伴い高齢がん患者数は増加しているものの、高齢がん患者に対する治療の意思決定に寄与するエビデンスは乏しい。これは、高齢がん患者は、臓器機能障害や併存症を有している頻度が高いこと、他病死のリスクが高い（治療の違いによる生存期間の真の差が検出しにくくなる）こと、重篤な有害事象が生じやすい（毒性を過大評価する）ことから、通常の臨床試験の対象外となることが多かったことによる⁵⁾。

高齢がん患者はその特徴ゆえ、非高齢がん患者とは治療戦略が異なることがある。このため、高齢がん患者に対して適切な医療を提供するためのエビデンス創出のニーズが増しているものの、高齢がん患者を対象とする臨床研究を行う際の考え方・方法論は確立されていないのが現状である。JCOG でも高齢者を対象とした試験が増えつつあるものの、JCOG として高齢がん患者を対象とした研究を実施する指針が存在していなかった。このため、高齢がん患者を対象とする臨床研究を行う際の指針を示す本ポリシーを策定することとなった。

2.3. 高齢者研究小委員会

JCOG における高齢者研究を行う際の考え方を整理し、高齢者研究に関するポリシーを策定

すべく、JCOG の各専門領域別グループの研究者、精神腫瘍医、疫学の専門家、QOL の専門家を含むメンバーで構成される高齢者研究小委員会が 2013 年 12 月に発足した。以来、高齢者研究小委員会では、2015 年 12 月までに計 6 回の会議を行い、高齢者研究に関する臨床試験の方法論や高齢者機能評価ツール、高齢者研究ポリシーの方針などについて議論を行い、本「高齢者研究」ポリシーを策定した。

2.4. 高齢者研究委員会（Geriatric Research Committee）

高齢者研究小委員会は本ポリシーの完成とともに解散となったが、引き続き高齢者研究に関する情報共有、JCOG の高齢者研究の最適化、高齢者研究に関するコンサルテーション、高齢者機能評価ツールと運用方法の改善、本ポリシーの改訂などのメンテナンスなどを行うために、JCOG の専門委員会として高齢者研究委員会を設置することとし、2016 年 6 月の JCOG 運営委員会にて設置が承認された。

高齢者研究委員会のミッション

- 1) 国内外の高齢者研究の実施状況や方法論の動向を把握し、JCOG の高齢がん患者を対象とした研究の最適化を図る。必要に応じて JCOG 運営委員会やグループ会議を通じて各グループへの情報提供を行う。また、高齢がん患者を対象とした研究に関するコンサルテーションを受け、適切な高齢者機能評価ツールや適切な研究デザイン等についてのアドバイスを行う。
- 2) JCOG 研究で実施する高齢者機能評価のデータを横断的に検討し、高齢者機能評価ツールやその運用方法の改善を図る。具体的には、まず、JCOG における高齢者研究において共通の高齢者機能評価ツールおよびスクリーニングツール（後述）を使用し、それらが有効性や安全性の評価項目と関連するか否かを探索する。その上で、高齢者機能評価ツールまたはスクリーニングツールを用いて適格規準を設定できるか否かを検討する。
- 3) JCOG の「高齢者を含む研究」において、高齢者機能評価に基づく暦年齢以外の適格規準の設定方法の確立を目標とする。

3. 高齢者研究の対象

3.1. 「高齢者」および「高齢者研究」の定義について

理想的には、加齢による生物学的/生理学的な変化および社会的な問題が生じている集団を「高齢者」と定義すべきである。例えば、加齢による生物学的な変化はテロメア長や p16INK4A 発現などで、加齢による生理学的な変化は血液・生理学的検査や高齢者機能評価（後述）で、また社会経済的な問題は面談などにより評価するべきである。しかしながら、加齢による生物学的/生理学的な変化、社会的な問題の評価方法すら定まっていない現状では、「高齢者」を暦年齢ではなく、テロメア長や高齢者機能評価で規定することは一般には受け入れられない可能性が高い。このため、現時点では、暫定的に「高齢者」を暦年齢で規定することとした。

世界保健機関（WHO）では「65 歳以上」を高齢者と定義しており、また、我が国でも「高齢者の医療の確保に関する法律」およびその関連法令において、65～74 歳までを「前期高齢者」、75 歳以上を「後期高齢者」と規定している。「70 歳以上」や「75 歳以上」を高齢者と定義するガイドライン等もあるが、広く普及したものではない。治療の意思決定に寄与するエビデンスが乏しい年齢層を「高齢者」とする考え方もあるが、がん種によって、そのような年齢層は異なる。このため、高齢者研究に関する基本的な考え方を示すことを目的とする本ポリシーでは、WHO や我が国の法律での規定が存在する「暦年齢 65 歳以上」を「高齢者」と定義する。同様に、暦年齢 65 歳未満を「非高齢者」とする。

よって、65 歳以上の暦年齢を適格規準の下限とする JCOG 研究を「高齢者研究」とする。また、適格規準の暦年齢上限が 65 歳以上である研究を「高齢者を含む研究」（多くの JCOG 研究が該当する）とし、適格規準の暦年齢上限が 65 歳未満である研究を「（高齢者を含まない）」

非高齢者研究」とする。ただし、試験毎の適格規準での暦年齢下限は、疾患の特性や治療の毒性等によって異なるため試験毎に適切に決定する（例：70 歳以上の患者を対象とする研究）。

3.2. 高齢者研究の対象となる患者集団（概念的な分類）

本ポリシーでは、高齢者研究の対象となる患者集団を設定する際の区分として、以下の概念的な分類を設ける。

1. “fit” 元気な非高齢者と同じ標準治療を受けることができる状態（の患者）
2. “unfit” 元気な非高齢者と同じ標準治療を受けることができない状態（の患者）
 - ① “vulnerable” 元気な非高齢者と同じ標準治療は受けることはできないが、何らかの治療を受けることはできる状態（の患者）
 - ② “frail” 積極的な治療の適応にならないと思われる状態（の患者）（ベストサポर्टティブケアや緩和医療のみの治療の対象）

本ポリシーの適用範囲は 65 歳以上の高齢者集団（“fit” な高齢者、“vulnerable” な高齢者、“frail” な高齢者）を含む研究ではあるが、JCOG における高齢者研究の主な対象は“vulnerable” な高齢者集団である。

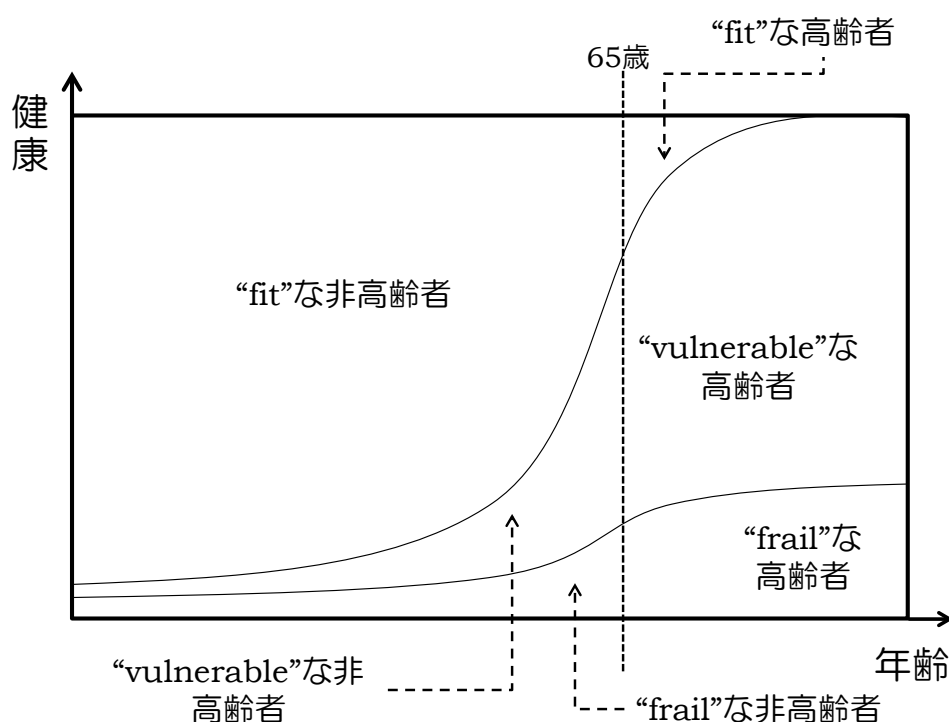


図 3.2. 高齢者研究の対象となる患者集団を設定する際の概念的な区分

高齢者であっても、“fit” な高齢者であることが明らかな患者は非高齢者と同じ治療開発の集団に含めることができ、必ずしも非高齢者と別の集団と捉える必要はない。この観点からは、多くの高齢者研究の対象となるのは“vulnerable” な高齢者集団である。これらの患者は非高齢者と同じ標準治療を受けることはできないが何らかの治療は可能と判断される患者集団である。しかし“vulnerable” な高齢者集団に対してのエビデンスは少なく、この集団に絞った治療開発が必要と考えられる。また、標準治療の開発が JCOG の目的である以上、積極的な治療の適応にならないほど全身状態が悪い“frail” な高齢者は JCOG 研究の対象集団には含まれない。

なお、上記の概念は EORTC elderly task force が提唱する概念に準拠するものであり³⁾、“frail” は、日本老年医学会の「フレイル」とは別の概念であるため、上記の分類は英字で表

記することとした（日本老年医学会では、「しかるべき介入により再び健全な状態に戻る状態」を「フレイル」と定義し、「虚弱」に代わって「フレイル」を使用することとしている⁶⁾。よって、日本老年医学会の提唱しているカタカナの「フレイル」は、本ポリシーにおける英字の“frail”とは別の概念であり、むしろ“vulnerable”に相当する）。

※ 年齢を問わずに、“vulnerable”な集団に対して臨床研究が行われる場合には、“vulnerable”な高齢者と“vulnerable”な非高齢者が同じ治療開発の集団に含まれ得る（例：肺葉切除不能の肺がん患者を対象とした放射線治療の有用性を検証する試験）。その際、研究の対象である“vulnerable”な患者の定義や後述する研究デザインの考え方などについて、本ポリシーにおける“vulnerable”な高齢者に対する考え方を参考にしても良い。

3.3. 高齢者研究の対象となる患者集団（実際的な分類）

上述のとおり、JCOGにおける高齢者研究の主な対象は“vulnerable”な高齢者である。しかし、現時点では、“fit”な高齢者と“vulnerable”な高齢者の境界、また“vulnerable”な高齢者と“frail”な高齢者の境界は明確でないことが多い。このため高齢者は、概念的には、“fit”な高齢者、“vulnerable”な高齢者、“frail”な高齢者の3つに分類され得るものの、実際的には、①明らかに“fit”な高齢者（医療者の多くが“fit”と判断する高齢者）、②“fit”か“vulnerable”かが曖昧な高齢者（医療者の多くが“fit”か“vulnerable”か迷う、もしくは医療者の中で意見が分かれる高齢者）、③明らかに“vulnerable”な高齢者（医療者の多くが“vulnerable”と判断する高齢者）、④“vulnerable”か“frail”かが曖昧な高齢者（医療者の多くが“vulnerable”か“frail”か迷う、もしくは医療者の中で意見が分かれる高齢者）、⑤明らかに“frail”な高齢者（医療者の多くが“frail”と判断する高齢者）、という分類にせざるを得ないと思われる。

このうち、「3.2. 高齢者研究の対象となる患者集団」で先述したとおり、⑤はJCOGにおける高齢者研究の対象ではない。また、①と④も基本的にはJCOGにおける高齢者研究の対象ではないが、条件によっては対象になり得る。

以上から、JCOGにおける高齢者研究の主な対象は、②および③である。

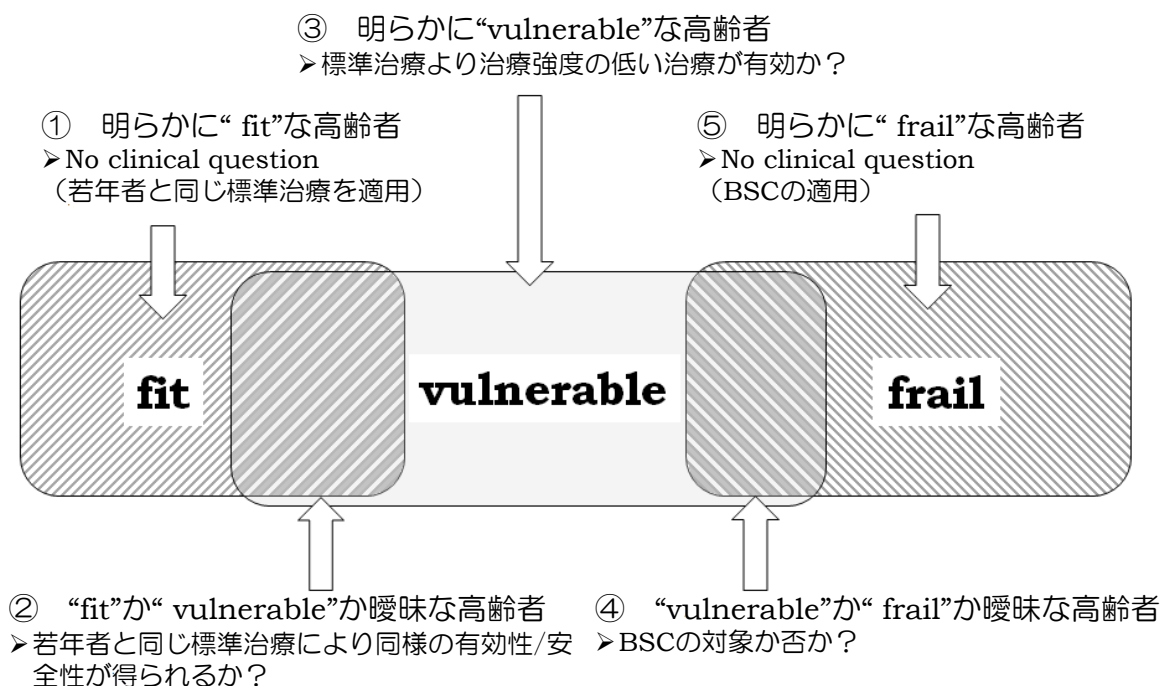


図 3.3. 高齢者研究の対象となる患者集団の実際的な区分

3.4. “vulnerable”な高齢者集団の設定

“vulnerable”な高齢者集団を対象に臨床研究を行う場合には、治療の毒性や疾患の特性に

応じて試験毎に適格規準/除外規準で適切に「“vulnerable”な高齢者」とする条件を設定する必要がある。既存の臨床研究データ等に基づいて“vulnerable”な高齢者である条件が定義されている場合と、既存のデータが乏しいため推測や主観により“vulnerable”な高齢者とする条件が定義されている場合とがある。この定義は検査値、歴年齢、performance status などに加えて高齢者機能評価（後述）などにより試験毎に設定する必要があるが、以下に、“vulnerable”な高齢者とする条件を設定する際に推奨される方法を示す。より客観的と考えられる観点から、①、②、③の順に推奨する。

- ① 観察研究を行い、標準治療ができない“vulnerable”な高齢者の予測因子を検討することで、“vulnerable”な高齢者とする条件を設定する
- ② 日常診療において標準治療を行わないとする要因についての、施設研究者向けのアンケート調査を行い、最大公約数的な要因を決定して“vulnerable”な高齢者とする条件を設定する
- ③ グループ内の議論に基づくコンセンサスによって“vulnerable”な高齢者とする条件を設定する

3.5. “vulnerable”な高齢者集団を対象とする研究における適格規準/除外規準の考え方

3.5.1. 一般化可能性からの考察

高齢者は非高齢者に比して、臓器機能障害、併存症、重複がん等を合併する頻度が高いため、非高齢者の臨床試験と同じように適格規準/除外規準を設定すると、“fit”な高齢者しか登録されず、試験の結果を日常診療に外挿できなくなる可能性がある。日常診療では“vulnerable”な高齢者は一定数存在することが想定されるため、“vulnerable”な高齢者集団を対象とする研究では、試験結果の一般化可能性を高くするために、適格規準/除外規準を非高齢者の研究よりも広く（ゆるく）設定することが許容される。

具体的には、許容しない重複がんの治療後の無病期間を短く設定（例：無病期間が1年以上あれば可、積極的な治療が終了していれば可、等）することや、許容しない併存症や既往歴をより重症なものに限る（例：継続治療中の狭心症のみ除外、等）といった除外規準の工夫が推奨される。

3.5.2. 安全性からの考察

一方で、“vulnerable”な高齢者を対象とする研究では、非高齢者よりも重篤な有害事象が高頻度に生じることや、生じた有害事象が重篤化しやすい傾向があるとされているため、試験参加患者の安全性確保の観点からの慎重な考察が必要である。

前述の一般化可能性の観点から、全体的には適格規準/除外規準を非高齢者の研究よりも広く（ゆるく）設定はするものの、安全性の観点からは、プロトコル治療の内容や強度に応じて、プロトコルでの種々の設定を慎重に工夫する必要がある。例えば、高頻度に予期される有害事象や重篤化しやすい有害事象に関連する臓器機能については臨床検査値の適格規準を厳しめに設定する、プロトコル治療開始早期の安全性評価を頻回に行う、1コース目は入院治療を必須とする、減量や休止が行われやすいような治療変更規準とする、等、適格規準/除外規準だけでなく研究計画全体として患者の安全性を確保する考え方が必要である。

3.5.3. 適格規準の暦年齢下限について

一般に高齢者研究の対象となる患者集団は、その全身状態が「非高齢者と同じ標準治療を受けることはできないが、何も治療ができないほどではない」という“vulnerable”な高齢者集団であることが多い。もし非高齢者の標準治療の毒性が強ければ、標準治療を受けられる高齢者は少なく、逆に標準治療の毒性が弱ければ多くの高齢者で標準治療が実施可能である。すなわち、高齢者研究の対象は、その高齢者研究のプロトコル治療の治療強度と毒性だけではなく、むしろ非高齢者の標準治療の治療強度と毒性の強さによって変わることになる。例えば、

非高齢者の標準治療の毒性が強ければ高齢者研究の適格規準の暦年齢下限は低くなり、逆に非高齢者の標準治療の毒性が弱ければ高齢者研究の適格規準の暦年齢下限は高くなる。

以上より、JCOG 全体もしくはグループ毎に、高齢者研究における適格規準の年齢下限として一律の暦年齢を決めることは不適切と考えられることから、本ポリシーでは、高齢者研究において適格規準で下限とする暦年齢について統一した年齢を規定しない。研究毎に、非高齢者の標準治療の治療強度と毒性の強さも考慮して適格規準の暦年齢下限を設定する。

3.5.4. 適格規準の暦年齢上限について

一方、高齢者研究の適格規準の暦年齢の上限については、その高齢者研究のプロトコル治療の治療強度と毒性の強さに応じて考察することとなる。プロトコル治療の毒性が比較的強い場合には患者の安全性確保の観点から年齢上限を定めた方がよい場合があり、逆に、毒性が強くない場合には臓器機能を表す臨床検査値の適格規準を満たしていれば安全性が確保されると考えて年齢上限を定める必要がないことが多いと考えられる。適格規準の暦年齢上限を設定する場合は、平均寿命や平均余命などを参考にして設定することとする⁸⁾。

以下の高齢者研究を除く JCOG 研究における考え方も参考にする。

<補：高齢者研究を除く JCOG 研究における適格規準の暦年齢上限の考え方>

高齢者研究を除く JCOG 研究では、適格規準で年齢上限を設けることを標準としている。根拠は以下のとおり（JCOG プロトコルマニュアル ver3.0 より抜粋）。

2.1.8.対象集団選択の根拠

（解説）

高齢者のみを対象とした試験以外では、年齢上限を設けることを原則とする。暦年齢が必ずしも患者のリスクや治療の忍容性を反映しないことはよく知られているが、高齢者機能評価尺度等もまだ現在のところ、暦年齢に換わるリスク評価の尺度として確立しているわけではない（JCOG 高齢者研究小委員会が取り組んでいるところである）。やはり非高齢者に比して超高齢者では重篤な有害事象の発現リスクや有害事象発現時の重篤化のリスクは高いことが知られており、また併存症の重篤化や他病死のリスクも高く、リスク/ベネフィットバランスは非高齢者とは異なると考えられる。また、例えば大部分の登録患者が75歳以下の場合に、80歳の患者や85歳の患者が1人ずつ試験に登録されたとしても、試験の結果（試験治療が有効である/安全である）が85歳まで一般化できるわけではなく、試験の social/scientific value が増すとは考えられない。得られる価値とリスクのバランスを考えれば、年齢上限を定める方が適切と考えられる。

4. 高齢者研究のエンドポイント

4.1 エンドポイント

高齢者研究では、その目的により、一般的な全生存期間等のエンドポイントのほかにも、身体機能、認知機能などをエンドポイントに含めることが推奨される⁷⁾。例えば、高齢者に対する治療の目的は予後の延長だけとは限らず、身体機能の維持（寝たきりにならないこと）や認知機能の維持（認知障害がすすまないこと）などが患者のベネフィットとなることから、これらは高齢者研究のエンドポイント（患者のベネフィットを測るものさし）になり得る。

なお、全生存期間をエンドポイントとする場合は、当該試験に登録された患者の性別や年齢の情報と厚生労働省が作成した「簡易生命表」から、登録された患者集団での平均余命を計算することで有意な情報が得られることもあるため、適宜、こうした解析を追加することを考慮する⁸⁾。

4.2. コプライマリーエンドポイントと複合エンドポイント

全生存期間と身体機能や認知機能等、複数のエンドポイントをいずれも研究の主たる意思決定に用いたい場合、以下に示すようにコプライマリーエンドポイント (Co-primary endpoints) として2つの要素を別々に検証する方法と、複合エンドポイント (Composite endpoints) として2つの要素を1つのエンドポイントに組み込む方法がありえる。いずれが適切かは試験毎に検討する。

1) コプライマリーエンドポイント (Co-primary endpoints)

2つ以上のエンドポイントの「すべて」または「いずれか」で事前に設定した値を超える場合のみ試験治療を良いと判断する。前者の例として、OSと認知機能 (MMSEで評価) をコプライマリーエンドポイントとした場合、OSの優越性が検証され、かつMMSEが△点以上減少しないことが検証された場合 (MMSEが△点以上減少するという帰無仮説が棄却される) に初めて試験治療を標準治療とする、といった判断規準を設ける。

2) 複合エンドポイント (Composite endpoints)

異なる要素を1つのエンドポイントの中に含める方法である。例えば、死亡またはEQ-5Dの0.2減少をイベントとした無イベント生存期間 (event-free survival) などがそれにあたる。試験治療を良いと判断するためには、無増悪生存期間等と同様に、優越性試験であれば層別コクラン検定で有意の場合に、非劣性試験であれば層別Cox回帰で有意の場合に、試験治療を有用であると判断する。

5. 高齢者研究の研究デザイン

「3.4. 高齢者研究の対象となる患者集団（実際的な分類）」で示したとおり、JCOG における高齢者研究の主な対象は、以下の図における② “fit” か “vulnerable” かが曖昧な高齢者、および③明らかに “vulnerable” な高齢者である（図 5）。適切な研究デザインは、試験対象、clinical question、評価する治療によって異なる。試験によって適切な研究デザインは異なるが、高齢者研究で想定される典型的な研究仮説とそれに対応する研究デザインの考え方を示す。

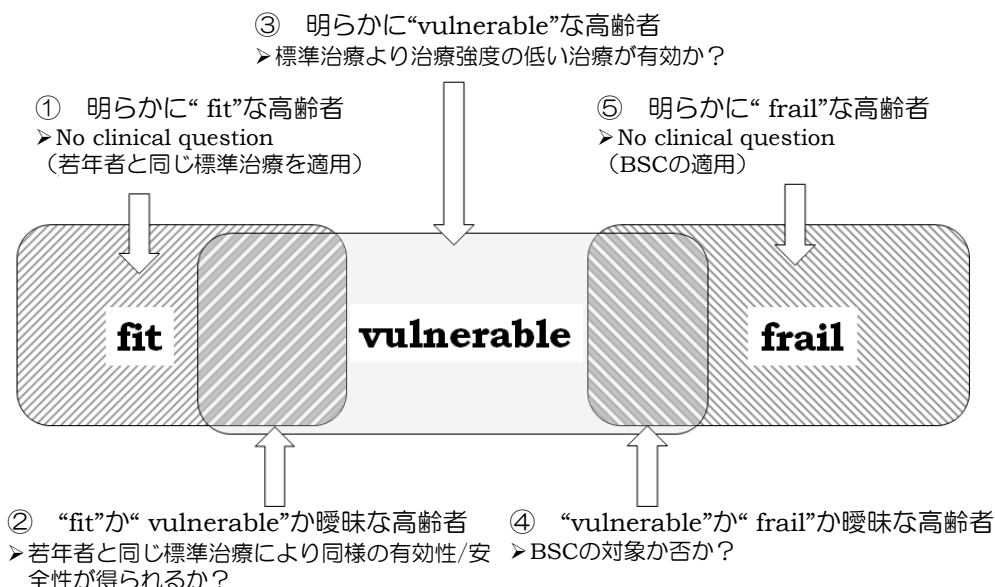


図 5. 高齢者研究の対象となる患者集団の実際的な区分（3.3.の再掲）

5.1. 治療法の比較が目的である場合：ランダム化比較試験デザイン

一般的にはランダム化比較試験が推奨される。特定の集団に対して複数の治療法の優劣を決定したい状況では、非高齢者と同じ考え方にに基づきランダム化比較試験（RCT）が推奨される。

例 1：“fit” か “vulnerable” かが曖昧な集団が試験対象である場合、非高齢者と同じ標準治療を適用しうるのであるのか、治療強度を低めた治療が適切なかがクリニカルクエスチョンであるため両者の RCT を実施する。→図 5 ②に該当

例 2：明らかに “vulnerable” な集団が試験対象である場合、非高齢者と同じ標準治療の対象にはならないため、治療強度の低い治療 1 と別の治療強度の低い治療 2（無治療の場合もあり得る）のいずれが優れているのかがクリニカルクエスチョンとなり、両者の RCT を実施する。→図 5 ③に該当

5.2. 非高齢者の標準治療が高齢者に外挿可能かどうかクリニカルクエスチョンである場合：外挿可能性を判断するためのエンドポイントを評価する臨床試験デザイン

“fit” か “vulnerable” かが曖昧な高齢者を対象とした単群の臨床試験（介入研究）により、非高齢者と同じ標準治療をプロトコル治療として実施し、コンプライアンスや毒性のように外挿可能性を判断する上で重要なエンドポイントが非高齢者と大きく異なることを確認する研究デザインが候補として考えられる。

→図 5 ②に該当

5.3. 「“vulnerable” な高齢者」の条件の探索が目的である場合：観察研究デザイン

現時点では、“fit” な高齢者と “vulnerable” な高齢者の境界、また、“vulnerable” な高齢者と “frail” な高齢者の境界は明確でないことが多い。

高齢者にある治療を行った場合に、治療後に著しく身体機能が低下する患者が居るが、治療前にはどの患者がそうなるかが必ずしも予測できていないといった状況の時、治療前の背景因

子によって治療後の身体機能低下が予測できるか？がクリニカルクエストになる。こうした場合に、一般的な適格規準/除外規準を用いて状態のよい患者に絞って登録する介入研究だとイベント（著しい身体機能の低下）発生が少なく、クリニカルクエストに対する答えが得られない可能性が高い。このような状況の場合には、介入研究ではなく観察研究により、日常診療として行われた治療のデータを網羅的に収集し、一定以上の重い有害事象の発現や身体機能の低下や認知機能障害をアウトカムとして治療前の因子からそれらを予測する因子を検討するといった研究デザインが考えられる。

また、日常診療における治療選択の実態把握が主目的である場合にも観察研究のデザインが第一選択となる。

5.4 有害事象の許容範囲について

治療関連死亡を含む重篤な有害事象に関する試験の有害事象の許容範囲についても、高齢者研究では慎重な考察が必要である。元々、臓器機能障害や併存症を有する患者集団であるため、有害事象が急速に重篤化する可能性も非高齢者より高く、かつ高齢者であるがゆえに重篤化した際の検査も積極的になされない可能性があることから、情報不足も相まって、重篤な有害事象とプロトコル治療との因果関係の判断や、原病の増悪による有害事象との鑑別が困難になりやすい。このような場合に、医薬品と有害事象との間に少なくとも因果関係が否定できない場合に有害反応とするという考え方（cannot be ruled out）に基づき因果関係の判定を行い、プロトコル治療との因果関係が否定できない治療関連死亡の発生割合について有害事象の許容範囲を設定すると、治療関連死亡割合が過大評価されて試験が不適切な毒性中止に至る可能性もある。そのため、特に腫瘍の進行度の高い患者を対象にする試験においては、有害事象の許容範囲を治療関連死亡割合ではなく、例えば「プロトコル治療開始後 30 日以内の死亡」の割合等を用いて設定する方が適切な場合がある。なお、医薬品と有害事象との間に少なくとも合理的な因果関係の可能性がある場合に有害反応とするという考え方（reasonable possibility）に基づき因果関係の判定を行う場合に情報不足であることが軽視されると、治療関連死亡割合が過小評価される可能性もあり、試験ごとの状況を踏まえ有害事象の許容範囲設定の妥当性を検討する必要がある。

5.5. 臨床的に意味のある差の設定について

優越性試験の場合の検出するプライマリーエンドポイントの差の大きさ（デルタ）、非劣性試験の場合の非劣性マージンの大きさ等の「臨床的に意味のある差」を設定する際にも高齢者研究においては注意が必要である。

例えば、非高齢者に対する優越性の第 III 相試験では、過去の研究における標準治療と試験治療について、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) や術後合併症規準 (Clavien-Dindo 分類) による有害事象の Grade 別の頻度（重篤な有害事象としての Grade 4 の非血液毒性や治療関連死亡の頻度も含む）に基づいてリスクバランスの考察を行い、試験治療の標準治療に対するリスクの上乗せの大きさに見合う試験治療のベネフィットの上乗せをプライマリーエンドポイントの「臨床的に意味のある差」（デルタ）として設定することが一般的である。しかし、後述するように GA ツールがアウトカム指標として用いられようとしていることに反映されるように、高齢者では CTCAE などでは評価が困難な有害事象（例えば、意欲の低下や活動性の低下など）も多く、また非高齢者では可逆的な有害事象が不可逆的になる可能性があることも知られている。

以上より、高齢者研究における「臨床的に意味のある差」の設定にあたっては、過去の研究、特に非高齢者を対象とした研究の有害事象の頻度と程度に基づいてリスク差やリスク比を考察してそのまま高齢者研究の対象に外挿すると真のリスク差・リスク比を過小評価する可能性がある。この点を考慮して、高齢者研究においては、毒性の強い試験治療が標準治療に優らなければならない「臨床的に意味のある差」を非高齢者研究よりも大きく設定することを検討す

る必要がある(例えば、非高齢者研究ではハザード比0.8とするようなリスクバランスの場合、高齢者研究ではハザード比0.7とする)。

6. 高齢者機能評価 (GA : Geriatric Assessment)

6.1. 高齢者機能評価 (GA : Geriatric Assessment)

患者が有する身体的・精神的・社会的な機能を総合的に評価する手法を総称して高齢者機能評価と呼ぶ。

なお、高齢医学において一般的に用いられている高齢者総合機能評価 (comprehensive geriatric assessment : CGA) の“comprehensive”は「多角的」と「経時的」という2つの意味が含まれているものの、がん領域では必ずしも経時的に評価することは一般的ではないため、本ポリシーでは、高齢がん患者の評価をCGAとは呼ばず、単に高齢者機能評価 (Geriatric Assessment : GA) と呼ぶこととする。

6.2. 高齢者機能評価ツール (GA ツール : GA tools)

高齢者機能評価 (GA) を行う際に用いる評価票などのツールを指す。GA の各ドメインと代表的な GA ツールを以下に示す。

表 6.2.a. 高齢者機能評価の各ドメインと代表的な GA ツール^{9),10)}

ドメイン	代表的な GA ツール
身体機能	Activities of daily living (ADL) Instrumental activities of daily living (IADL) ECOG performance status (ECOG PS)
併存症	Charlson Comorbidity index (CCI) Cumulative Illness Rating Scale (CIRS)
薬剤	Medication Appropriateness Index (MAI)
栄養	Body-mass index (BMI) Mini Nutritional Assessment (MNA)
認知機能	Mini-Mental State Examination (MMSE) Clock-drawing test
気分	Geriatric Depression Scale (GDS) Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
社会支援	MOS Social Support Survey
老年症候群	Confusion Assessment Method (せん妄)

高齢がん患者の評価に我が国でよく用いられる GA ツールと、それぞれのツールで評価する機能 (ドメイン) の概要は以下のとおりである。「薬剤」、「社会支援」、「老年症候群」は日本語の GA ツールがない。

表 6.2.b 各ドメインの概要

	ADL	IADL	CCI	MNA	MMSE	GDS
身体機能	◎	◎	-	-	-	-
併存症	-	-	◎	-	-	-
薬剤	-	-	-	-	-	-
栄養	-	-	-	◎	-	-
認知機能	-	-	-	-	◎	-
気分	-	-	-	-	-	◎
社会支援	-	-	-	-	-	-
老年症候群	-	-	-	-	-	-
時間 (分)	5	5	5	<5	15	<5

※ ◎ : 非常に良く評価できる、- : 評価不能

6.3. スクリーニングツール (Screening tools)

前項のドメインを網羅するには1時間半～2時間程度を要するため、多忙な日常診療の中ですべての項目を評価することは現実的でない。このため、まずは少ない質問項目で機能障害の有無をスクリーニングし、機能障害を有していると判断された患者に対してのみGAを実施することが推奨されている。このため、いくつかのスクリーニングツールが開発されている。スクリーニングツールとして頻用されるものと、それぞれで評価するドメインの概要は以下のとおりである。「併存症」、「社会支援」、「老年症候群」は日本語のスクリーニングツールがない。

表 6.3. スクリーニングツール¹¹⁾

	G8	VES-13	fTRST	MINI-COG
身体機能	△	○	○	-
併存症	-	-	-	-
薬剤	△	-	△	-
栄養	○	-	△	-
認知機能	-	-	○	○
気分	△	-	△	-
社会支援	-	-	-	-
老年症候群	-	-	-	-
時間 (分)	3	3	3	5

G8: Geriatric 8, VES-13: Vulnerable Elders Survey-13,

fTRST: Flemish version of the Triage Risk Screening Tool

※ ○：良く評価できる、△：評価が不十分、-：評価不能

6.4. JCOG 研究で用いる GA ツール

JCOG 研究で GA ツールを用いる目的として、

- ① 高齢者機能を表す患者背景因子として収集する
- ② 適格規準で対象患者を絞り込むために用いる (“vulnerable” な患者の選択に用いる)
- ③ ランダム化の際の割付調整因子に用いる
- ④ アウトカム指標として用いる (例：治療により認知機能が低下するか否かを調べる、等)
- ⑤ 治療変更規準として用いる (例：ADL が○点低下したら治療強度を下げる)

などが考えられる。用いるべき GA ツールは、疾患の特性や評価の目的などにより異なるため、これらを考慮して試験毎に選択することとする。

ただし、一定の標準的なツールの使い方を定めることで、将来、試験横断的な検討が可能となるなどのメリットがあるため、本ポリシーでは高齢者研究で用いる GA ツールの推奨度を以下のように定める。どのような目的で用いるか (例えば、エンドポイントとするのか、適格規準/除外規準に使用するのか、など) によって推奨度は変わるため、必要に応じて、どの GA ツールを用いることが適切かを高齢者研究委員会に相談すること。

LEVEL-1 (高齢者研究では必須)

- G8 (スクリーニングツール)

LEVEL-2 (高齢者研究で実施を推奨)

- IADL (日常生活動作)、CCI (併存症)、MINI-COG (認知スクリーニング)、居住状況

LEVEL-3 (試験の特性にあわせて選択)

- ADL (手段的日常生活動作)、MNA (栄養)、MMSE (認知)、GDS (気分)、薬剤、社会支援、老年症候群 (転倒、せん妄、失禁、骨粗鬆症など)

- LEVEL-1:高齢者研究で原則として用いるツールとしてG8を用いることを必須とする。
G8は世界中で最も広く用いられているスクリーニングツールのひとつであり、3分程度で評価が可能である(医療者が記入する)。Decosterらは各スクリーニングツール間で、既存のGAツールをゴールドスタンダードとした場合のG8、fTRST、VES-13等の17種類のスクリーニングツールの感度、特異度を比較し、G8が最も有用なスクリーニングツールであると結論づけている。その理由は、①感度が高い(77-92%)、②特異度は許容範囲(52-75%)、③頑健なデータが揃っている、④多くのがん種で予後因子であることが示されている、ことなどによる¹¹⁾。
- LEVEL-2: IADL、CCI、居住状況、MINI-COGを推奨されるツールとする。

将来的な横断的解析のためこれら4つのツールを選択して用いるのではなくすべて用いることが推奨される。なお、G8、IADL、CCI、居住状況はEuropean Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)で実施される高齢者研究において用いる標準ツールとして採用されている(Minimum Dataset: MinDS)³⁾。

IADL (Instrumental Activities of Daily Living)

IADLは身体機能を評価する最も一般的なツールであり、患者自らが記載する(男性0~5点、女性0~8点)。記載に要する時間は5分程度である。

CCI (Charlson comorbidity index)

CCIは併存症の種類および重症度によってリスク分類を行うスケールである(low, medium, high, very high)。CCIは医療者が患者に併存症を確認しながら調査用紙に記入する。記載に要する時間は5分程度である。

居住状況 (Social situation)

居住状況は社会とのつながり(社会支援ドメインに相当)を反映する指標である(自宅に一人暮らし/自宅で誰かと一緒に暮らしている/施設に入所している)。記載に要する時間は1分程度である。

MINI-COG

MINI-COGはEORTCのMinDSに含まれてはいないものの、高齢者研究では認知機能評価がベースラインとしてもアウトカムとしても重要との高齢者研究小委員会のコンセンサスから、JCOGではMINI-COGの実施を推奨することとする。

MINI-COGは認知機能のスクリーニングツールであり、医療者が患者に確認しながら調査用紙に記入する。記入に要する時間は5分程度である。Mini Mental State Exam (MMSE)をgold standardとした場合のMINI-COGの感度は99%、特異度は93%であった¹²⁾。MMSEも広く用いられているGAツールであるが、MMSEの実施は医療者および患者に心的、時間的負担を与えるため、簡便な認知機能のスクリーニングツールであるMINI-COGをすべての高齢者研究で推奨することとした。

- LEVEL-3のGAツールについては、試験の特性にあわせて選択することとする。
- なお、CCIや居住状況は一般にベースラインでのみ評価されるが、G8、IADL、MINI-COGはベースラインのみならず、治療のアウトカムとしても評価してもよい。

7. 参考文献

- 1) NCCN Clinical Practice Guidelines; Older Adult Oncology;
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
- 2) 一般社団法人日本老年医学会 健康長寿診療ハンドブック
- 3) Pallis AG. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient, *Eur J Cancer*. 2010 Jun; 46 (9):1502-13.
- 4) 平成 27 年度版高齢社会白書 内閣府;
http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2015/zenbun/27pdf_index.html
- 5) Townsley CA. Systematic review of barriers to the recruitment of older patients with cancer onto clinical trials, *J Clin Oncol*. 2005 May 1; 23 (13):3112-24.
- 6) 一般社団法人日本老年医学会 フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント
http://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf
- 7) Wildiers H. End points and trial design in geriatric oncology research: a joint European organisation for research and treatment of cancer--Alliance for Clinical Trials in Oncology--International Society Of Geriatric Oncology position article, *J Clin Oncol*. 2013 Oct 10;31(29):3711-8.
- 8) 厚生労働省簡易生命表（基幹統計）
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/seimei/list54-57-02.html>
- 9) Wildiers H. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer, *J Clin Oncol*. 2014 Aug 20;32(24):2595-603.
- 10) Extermann M. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG), *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Sep;55(3):241-52.
- 11) Decoster L. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations, *Ann Oncol*. 2015 Feb;26(2):288-300.
- 12) Borson S. The mini-cog: a cognitive 'vital signs' measure for dementia screening in multi-lingual elderly, *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000 Nov;15(11):1021-7.